

Les sulfanilides ayant la formule I sont des phénéthanolamines ayant une activité pharmacologique, et qui exercent des actions qui ressemblent aux effets des hormones médullo-surrénales ou des neurotransmetteurs adrénergiques, ou qui s'opposent aux effets des hormones médullo-surrénales ou des neurotransmetteurs adrénergiques. Certaines, parmi lesdites sulfanilides, ont une activité dépressive sur le muscle lisse analogue à celle de la papavérine. Elles présentent les avantages d'une plus faible toxicité et d'une nouvelle sélectivité d'action qui les exemptent dans une très large mesure des effets secondaires associés à l'administration des phénéthanolamines de l'art antérieur. Elles présentent les avantages d'une grande stabilité et d'une excellente absorption lors de leur administration par voie orale.

La présente invention, d'une manière générale, est fondée sur la découverte que les phénéthanolamines ayant la formule I ont des effets pharmacologiques utiles qui les approprient d'une manière diverse aux utilisations comme vasopresseurs, vaso-dépresseurs, analgésiques, bronchodilatateurs, agents de stimulation des récepteurs alpha, agents de stimulation des récepteurs bêta, agents de blocage des récepteurs alpha, agents de blocage des récepteurs bêta, et dépresseurs du muscle lisse par analogie avec la papavérine. Les doses particulières administrées varient d'un composé à l'autre dans une même série, avec le sujet traité et la maladie traitée, et avec l'effet pharmacologique particulier recherché. D'une manière générale, les doses administrées sont comprises dans l'intervalle de 15 µg à 20 mg par kg de poids du corps.

La liste suivante des états dans lesquels l'activité des composés de la présente invention en tant qu'agents de blocage des récepteurs bêta peut présenter des avantages en thérapeutique, constitue un exemple de la vaste utilité des composés de l'invention :

(1) En tant qu'agents pour combattre l'angine de poitrine en vue d'alléger l'insuffisance coronarienne d'augmenter l'accoutumance à l'exercice et d'augmenter l'aptitude au fonctionnement du myocarde.

(2) Dans le traitement des malades chez lesquels l'infarctus coronarien est imminent ou dans la période suivant l'infarctus coronarien pour réduire

l'excitation du système sympathique en vue d'empêcher la dépense d'oxygène myocardique; pour augmenter l'efficacité du fonctionnement cardiaque et prévenir les crises ou permettre la guérison. Dans ces cas, le médicament peut se révéler utile soit dans un sens prophylactique soit dans un sens curatif.

(3) Comme agents prophylactiques chez les malades présentant des signes précoces d'athérosclérose, pour empêcher ou ralentir le processus athérosclérotique et diminuer les complications du choc adrénergique chez lesdits malades.

(4) Chez les malades prédisposés aux complications de la thrombose chez lesquels un agent de blocage des récepteurs bêta peut pallier le danger des épisodes thromboemboliques précipités par l'anxiété, l'excitation, ou d'autres chocs auxquels le système adrénergique participe.

(5) Chez les diabétiques ou les pré-diabétiques pour stabiliser les taux de sucre sanguin, pour réduire au minimum le choc provoqué par voie adrénergique sur les cellules pancréatiques bêta et pour ralentir le développement des lésions athérosclérotiques qui tendent à se développer chez lesdits malades.

(6) En thérapeutique de combinaison avec certains autres médicaments comme par exemple les agents hypercholestéremiques, les anti-coagulants, les stimulants du système nerveux central du type adrénergique, les inhibiteurs de monoamine oxydase, les agents presseurs pour le traitement du choc chirurgical et les agents anti-hypertenseurs.

Un composé préféré selon la présente invention est la 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylamino-éthyl)-méthanesulfanilide et ses sels d'addition d'acides et ses sels de métaux pharmaceutiquement acceptables, en particulier le chlorhydrate.

Un autre composé également préféré selon la présente invention est la 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(4-méthoxy-phényl)amino]propyl]méthanesulfanilide, et ses sels d'addition d'acides et ses sels de métaux pharmaceutiquement acceptables.

Dans ce cas également, le chlorhydrate constitue une forme particulièrement préférée.

Un autre composé préféré également dans le cadre de la présente invention, ayant la formule I est la 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(1-phénoxy-2-propylamino)propyl]méthanesulfanilide et ses sels d'addition d'acides et ses sels de métaux pharmaceutiquement acceptables.

ment acceptables. Le chlorhydrate est également considéré comme le sel préféré dans le cadre de l'invention.

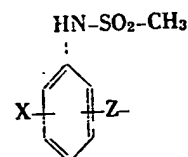
La 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylamino-éthyl)méthanésulfanilide est un agent bronchodilatateur local puissant, préconisé pour une administration par voie intra-pulmonaire. Ce bronchodilatateur sympatomimétique possède une action vasoconstrictive notable qui est puissamment utile pour la bronchovasodilatation. Des études préliminaires de toxicité aiguë effectuées sur des animaux ne révèlent aucun risque toxicologique qui pourrait limiter son emploi.

Parmi les phénéthanolamines connues depuis longtemps, on peut trouver les inhibiteurs du muscle lisse les plus puissants parmi tous ceux déjà connus. L'administration dans l'organisme d'un grand nombre parmi lesdits composés ne présente que peu de valeur pratique en raison des actions sympatomimétiques non désirées telles que la stimulation cardiaque ou la vasodilatation excessive. En outre, les composés de l'art antérieur présentant une plus grande activité, par exemple, les catécholamines, ont une durée d'action insuffisante. Ainsi, on a admis depuis plusieurs années du moins la nécessité de trouver et de choisir des phénéthanolamines ayant une aptitude à la relaxation des muscles lisses quelconques mais en particulier ceux de l'utérus et des vaisseaux sanguins, en demeurant toutefois excellents sur le rapport de l'action cardiaque.

La 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(4-méthoxyphénéthylamino)propyl]méthanésulfanilide et la 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(1-phénoxy-2-propylamino)propyl]méthanésulfanilide ont la sélectivité accrue désirée. On a soumis lesdits composés au test chez des chiens, des chats et des lapins anesthésiés pour déterminer leurs effets sur l'activité utérine, sur la fréquence cardiaque et sur la pression artérielle sanguine. Chacun des agents soumis au test abaisse l'activité de l'utérus, augmente la fréquence cardiaque et diminue la pression sanguine. La sélectivité accrue des deux composés précités en ce qui concerne le muscle lisse permet d'envisager leur utilité comme antispasmodiques urétéraux ou biliaires ou comme antispasmodiques du côlon. La 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(1-phénoxy-2-propylamino)-propyl]méthanésulfanilide présente une tendance plus grande à la vasodilatation et ceci permet de la proposer avec une utilité plus grande comme agent vasodilatateur. La 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(4-méthoxyphénéthylamino)propyl]méthanésulfanilide a des propriétés de relaxation du muscle lisse tellement excellente que l'on peut envisager son utilité pour traiter les désordres des fonctions de l'utérus, du tractus biliaires, des urètres et de certains spasmes intestinaux résistants aux substances anti-cholinergiques. L'utilité comme bronchodilatateurs est bien entendue suggérée pour

les deux composés précités en raison de leurs propriétés. Les intervalles désirés pour les doses administrées pour les deux composés précités sont compris entre 0,01 et 1,0 mg par kg de poids du corps. La dose administrée par voie orale est d'une manière favorable deux à dix fois supérieure à la dose administrée par voie intraveineuse.

Les composés de formule I peuvent être préparés par un procédé qui comprend les stades selon lesquels on constitue un groupe de pontage méthylène ou méthylène substitué par un radical méthyle entre un radical ayant la formule suivante :



dans laquelle Z représente les groupes CHO ou C=O, R étant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et un radical ayant la formule



X, R¹ et R² étant définis comme spécifié ci-dessus, dans l'explication de la formule I.

Lorsque Z désigne un groupe carbonyle, le stade d'obtention d'un groupe de pontage est suivi d'une réduction du groupe carbonyle. La réduction est effectuée d'une manière convenable par hydrogénation. Lorsque le groupe hydroxyle nucléaire et/ou le groupe amino nucléaire, en position 5, ont été bloqués pendant le cours de la réaction au moyen d'un groupe protecteur tel qu'un radical benzyle, on peut éliminer ledit groupe par hydrogénolyse, d'une manière désirable, simultanément avec la réduction du groupe carbonyle.

Les modes opératoires sont donnés à titre d'exemples et dans lesdits exemples, on indique certains composés de la présente invention qui sont indiqués à titre d'illustration seulement sans nullement limiter le cadre et l'esprit de la présente invention.

Mode opératoire 1. — Chlorhydrate de 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylamino-éthyl)méthanésulfanilide.

On ajoute goutte à goutte la N-benzylisopropylamine lentement à un mélange agité de 2-benzyl-5-(2-bromoacétyl)méthanésulfanilide dans environ 500 cm³ d'acétonitrile sec à 25-30 °C. On agite le mélange réactionnel après la fin de l'addition goutte à goutte pendant environ 4 heures supplémentaires à la température ambiante. On élimine le bromhydrate de N-benzylisopropylamine par filtra-

tion et on concentre le filtrat sous vide. On dissout le résidu dans un excès d'éther et on le lave trois fois avec de l'eau. On sèche la solution étherée sur $MgSO_4$ et on la dilue avec une quantité supplémentaire d'éther. On mélange ensuite avec la solution étherée une quantité suffisante d'acide chlorhydrique éthanolique 4 N pour précipiter le chlorhydrate désiré. On peut effectuer la recristallisation à partir d'un mélange d'éthanol-acétone-éther isopropylique et on effectue d'une manière désirable cette recristallisation plusieurs fois.

On réduit le chlorhydrate de 2-benzyloxy-5-(2-benzylisopropylaminoacétyl) - méthanesulfanilide ainsi obtenu dans un dispositif d'hydrogénation atmosphérique (0,14 à 0,35 kg/cm² manométrique de pression positive) pendant une durée d'environ 24 heures en utilisant un catalyseur de palladium à 10 % préparé à partir de chlorure de palladium et de charbon en poudre. Après l'absorption de la quantité calculée d'hydrogène, on filtre le catalyseur, on concentre le filtrat et on le mélange ensuite avec de l'éther jusqu'à la précipitation du sel cristallisé désiré. On recristallise le produit brut à partir d'un mélange de méthanol-isopropanol.

Mode opératoire 2. — Chlorhydrate de 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(4-méthoxy - phénéthylamino)propyl]méthanesulfanilide.

On ajoute goutte à goutte une solution de 4-méthoxyphénéthylamine dans l'acétonitrile pendant une durée de quelques minutes à une solution de 5-(2-bromopropionyl) - 2-benzyloxy - méthanesulfanilide, également dans l'acétonitrile. On emploie un refroidissement externe pendant l'addition. On retire ensuite le bain de refroidissement et on agite la solution pendant une durée supplémentaire pour permettre l'achèvement de la réaction. La concentration du mélange réactionnel fournit un produit que l'on dissout dans l'éther, qu'on lave ensuite avec de l'eau pour éliminer toute quantité de bromhydrate du réactif aminé qui pourrait se former comme sous-produit.

On sèche la solution étherée ainsi obtenue sur

du sulfate de magnésium. Si cela est nécessaire, on purifie la solution par filtration à travers de la terre d'infusoires. On dilue la solution étherée avec l'acétonitrile et on traite le produit dans le mélange de solvant avec l'acide chlorhydrique, de préférence sous forme de ces solutions de préférence dans un solvant organique pour précipiter le chlorhydrate de 2-benzyloxy-5-[2-(4'-méthoxy - phénéthylamino)propionyl]méthanesulfanilide désiré.

On soumet ensuite ce précipité à l'hydrogénation dans l'éthanol absolu dans un dispositif d'hydrogénation atmosphérique sur un catalyseur de palladium sur charbon comme décrit dans le mode opératoire 1.

On peut préparer le chlorhydrate de 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(1-phénoxy-2-propylamino)propyl]méthanesulfanilide conformément à la technique mentionnée ci-dessus au paragraphe portant le titre *mode opératoire 2*, en substituant la (1-phénoxy-2-propyl)-benzylamine à l'amine réactive et le mélange éthanol-isopropanol au solvant de recristallisation.

Il apparaîtra facilement aux spécialistes de la chimie organique de synthèse, à partir de la description précitée et de l'illustration donnée à titre d'exemples des techniques de préparations, des composés de la présente invention que ladite préparation dans le cas où le groupe substituant X est différent d'un groupe hydroxy, peut être facilement accomplie par un choix d'intermédiaires substitués d'une manière appropriée et par une adaptation aisément apparente des techniques d'obtention du groupe de pontage méthylène ou méthylène substitué par un radical méthyle.

D'autres techniques que l'on peut employer pour préparer les composés de la présente invention sont décrites dans la demande de brevet français de la demanderesse déposée le 23 janvier 1963, pour : « Procédé de préparation de dérivés de sulfonanilide ».

Le tableau I mentionne certaines constantes physiques d'un groupe choisi et préféré des composés de la présente invention.

TABLEAU I

Composé	Point F	Analyse	Absorption infrarouge en microns			
2-hydroxy-5[1-hydroxy-2-(4-méthoxy - phényléthylamino) - propyl]méthane sulfanilide, chlorhydrate.	181-183	C 52,68	3,00	3,38	6,20	
		H 6,53	6,60	7,60	8,00	
		I 7,58	8,68	9,02	10,20	
2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-isopropyl - aminoéthyl] - méthane sulfanilide, chlorhydrate.	200-201	C 44,58	2,95	3,20	3,38	3,59
		H 6,56	6,21	6,40	6,60	
		N 8,35	7,18	7,58	7,75	
		S 9,74	8,62	8,70	9,01	
			9,35	10,20	11,22	
			13,00			

2-hydroxy-5-méthanesulfanilide

5-(2-éthyl)-nilitide

5-(2-méthyl)-nilitide

2-hydroxy-5-chlorhydrate

2-hydroxy-1-hydroxide, chlorhydrate

2-hydroxy-xy-5-chlorhydrate

2-hydroxy-néthylsulfanilide

2-méthoxyhydroxide, chlorhydrate

2-hydroxydroxy-5-chlorhydrate

2-chlorohydroxide, chlorhydrate

2-méthoxyxy-chlorhydrate

2-hydroxy-1-hydroxide, chlorhydrate

Composé	Point F	Analyse	Absorption infra rouge en tubes				
2-hydroxy-5-(1-hydroxy-(1-phénoxy-2-propylamino)-propyl)méthanesulfanilide, chlorhydrate.	228,5-229,5 (dec.)	C 52,72 H 6,44 N 6,60 S 7,62	3,00 6,68 8,64 13,20	6,26 7,64 9,98	6,60 8,06 10,30		
5-(2-méthylamino-1-hydroxy-éthyl)-2-hydroxyméthane-sulfanilide.	207-208 (dec.)	C 40,78 H 5,76 N 9,42 S 10,75	3,05 6,60 7,80 9,73 11,00	3,18 6,82 8,00 9,85 12,25	3,30 7,02 8,75 10,10 13,10	3,48 7,40 9,91 10,30	6,22 7,62 9,35
5-(2-méthylamino-1-hydroxypropyl)-2-hydroxyméthane-sulfanilide.	228-230 (dec.)	C 42,71 H 6,20 N 8,75 S 10,17 Cl 11,34	2,99 6,60 9,55	3,09 7,55 10,15	3,30 7,75	6,15 8,65	6,25 9,10
2-hydroxy-5-(2-amino-1-hydroxy-éthyl)méthanesulfanilide, chlorhydrate.	177-178	C 38,24 H 5,44 N 9,66 S 11,27	2,98 6,58 8,82 10,35 12,90	3,10 7,10 9,05 10,65 13,05	3,30 7,20 9,50 10,95	3,43 7,65 9,98 12,20	6,21 8,05 10,20
2-hydroxy-5-(2-isopropylamino-1-hydroxyéthyl)méthanesulfanilide, chlorhydrate.	200-201	C 44,58 H 6,56 N 8,35 S 9,74	2,95 6,40 8,62 11,22	3,20 6,60 8,70 13,00	3,38 7,18 9,01	3,59 7,58 9,35	6,21 7,75 10,20
2-hydroxy-5-(2-amino-1-hydroxy-propyl)méthane-sulfanilide, chlorhydrate.	214-216 (dec.)	C 40,68 H 5,98 N 9,58 S 10,56 Cl 12,09	2,98 6,60 8,27 12,82	3,20 6,78 8,70	3,30 7,18 9,07	6,20 7,50 9,78	6,30 8,10 10,20
2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-phényl-aminopropyl)méthane-sulfanilide, chlorhydrate.	187-189	C 53,42 H 6,33 N 7,03 S 7,97 Cl 8,77	3,00 7,18 9,05	3,60 7,60 10,20	6,10 7,75 13,20	6,60 8,05 14,30	6,85 8,70
2-méthoxy-5-(2-méthylamino-1-hydroxyéthyl)-méthanesulfanilide, chlorhydrate.	166-169	C 42,16 H 6,14 N 8,99 S 10,26	2,80 6,65 8,02 10,18	3,05 6,82 8,65 10,30	3,40 7,13 8,95 12,20	3,65 7,26 9,30 13,10	6,22 7,50 9,85
2-hydroxy-5-(2-pipéridino-1-hydroxypropyl)-méthanesulfanilide, chlorhydrate.	238-240 (dec.)	C 49,49 H 6,92 N 7,62 S 8,83 Cl 9,59	2,99 6,60 9,01	3,10 6,85 10,20	3,40 7,65 12,18	3,75 7,73	6,21 8,70
2-chloro-4-(2-isopropylamino-1-hydroxyéthyl)-méthanesulfanilide, chlorhydrate.	206,5-207,5	C 42,17 H 6,03 Cl 20,84 N 8,03	3,03 6,62 7,69 8,81 10,41 11,50 13,28	3,18 6,75 7,81 9,37 10,80 11,78 13,75	3,34 6,90 8,00 9,76 10,92 12,09 14,30	3,53 7,16 8,25 10,22 11,31 12,78	6,47 7,50 8,62
2-méthoxy-5-(2-amino-1-hydroxy-éthyl)méthanesulfanilide, chlorhydrate.	178-180	C 40,53 H 5,83 N 9,33 S 10,66	2,95 6,60 8,68 11,15	3,18 6,90 8,81 11,30	3,30 7,18 9,63 12,05	6,20 7,60 10,22	6,30 7,80
2-hydroxy-5-(2-isopropylamino-1-hydroxypropyl)-méthane-sulfanilide, chlorhydrate.	216-217 (dec.)	C 46,34 H 6,84 S 9,58 N 8,21	2,95 6,60 9,05	3,05 7,18 9,30	3,35 7,60 10,17	6,20 7,72 12,85	6,30 8,70

Composé	Point F	Analyse	Absorption infrarouge en microns					
2-méthoxy-5-(2-isopropylamino-1-hydroxyéthyl)-méthanesulfanilide, chlorhydrate.	216-221 (dec.)	C 46,08 H 7,08 N 8,04 S 9,45	2,99 6,39 8,63 13,00	3,20 6,60 8,70 8,90	3,38 7,15 8,90 9,82	3,58 7,58 9,82 10,22	6,20 7,85 10,22	
2-chloro-5-(2-isopropylamino-1-hydroxyéthyl)-méthanesulfanilide, chlorhydrate.	194,5-196	C 41,72 H 6,02 Cl 20,65 N 7,88	3,00 6,70 9,40 11,00 13,10	3,22 7,15 9,55 11,05 13,93	3,40 7,55 9,85 11,50 11,90	3,60 8,12 10,30 11,90	6,40 8,65 10,50	
2-amino-4-(2-méthylamino-1-hydroxyéthyl)-méthanesulfanilide, dichlorhydrate.	203-203,5 (dec.)	C 36,63 H 6,00 N 12,28 Cl 20,84	3,02 6,32 7,18 8,99 10,61 12,83	3,42 6,40 7,54 9,20 10,82	3,56 6,69 8,07 9,66 11,36	3,60 6,81 8,68 10,22 11,80	6,14 6,98 8,85	
2-amino-4-(2-amino-1-hydroxyéthyl)-méthanesulfanilide, dibromhydrate.	178-179 (dec.)	C 26,83 H 4,44 Br 38,06	2,92 6,41 7,98 10,19 12,75	3,32 6,72 8,68 11,32	3,87 6,89 8,87 11,95	5,85 7,14 9,55 12,33	6,24 7,54 9,92	
2-chloro-4-(2-amino-1-hydroxyéthyl)méthanesulfanilide, chlorhydrate.	181-182,5	C 35,78 H 4,89 Cl 23,52 N 9,12	3,00 6,96 8,63 10,35 11,80	3,12 7,15 9,50 10,83 11,95	3,33 7,52 10,00 11,12 13,12	6,25 8,08 10,25 11,40	6,68 8,33	
2-chloro-5-(2-amino-1-hydroxyéthyl)méthanesulfanilide, chlorhydrate.	142-144	C 35,90 H 4,91 Cl 23,33 N 9,56	2,95 7,02 8,64 10,70 12,80	3,05 7,10 9,55 11,12	3,30 7,50 9,88 11,30	6,13 7,95 10,15 12,17	6,67 8,08	

Activité biologique. — Après l'isolement et la caractérisation de l'épinéphrine, et les travaux de G. Barger et H.H. Dale, J. Physiol. 41, 19 (1910), établissant l'importance de l'unité bêta-phénéthylamine dans cette hormone, on a effectué une grande quantité de travaux chimiques et biologiques en vue de dériver à partir des catécholamines d'autres structures et modifications chimiques qui puissent soit reproduire, soit accentuer d'une manière sélective l'activité sympathomimétique des amines. Bien que le remplacement des groupes hydroxyle phénoliques par des atomes d'halogène, des groupes amine, alkyle, méthoxy et analogues ait abouti à des composés qui montrent une action sympathomimétique puissante des amines, aucune substitution de cette nature n'a cependant conduit à une série entière de composés qui manifestent à la fois l'efficacité et les spectres de l'activité pharmacologique et biochimique des phénéthanolamines phénoliques.

On a effectué la synthèse au Mead Johnson Research Center d'une série de phénéthanolamines, portant des substituants sur le noyau benzène différents des groupes hydroxyle phénoliques, dont certaines révèlent l'action biologique des catéchola-

mines. Le substituant méthanesulfamido, lorsqu'il est introduit dans des molécules par ailleurs convenablement constituées, fournit une série de composés qui sont des agents de stimulation et de blocage des récepteurs alpha et des agents de stimulation et de blocage des récepteurs bêta.

La nature et une description sommaire de l'activité biologique de composés représentatifs de cette série, en même temps que celle de phénéthanolamines phénoliques classiques indiquées à titre de comparaison, sont mentionnées dans les tableaux II, III, IV et V.

TABLEAU II

Nouveaux composés mentionnés pour cette étude

Composé
2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide.
2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(1-phénoxy-2-propyl-amino)propyl]méthanesulfanilide.

Effets
sur

2-hydroxy-5-(1-phénoxy-2-propyl-amino)propylméthanesulfanilide.
Epinéphrine
Isoprotérène

Les courbes de la pression artérielle pour 2-5 opérateurs les courbes E.L. P.

La par la contraction et la tonus du rapport doses sur l'action

TABLEAU III

Effets globaux des sulfamidophénéthanolamines sur la pression sanguine chez les chiens anesthésiés

Composé	Dose par voie intraveineuse	Changement intervenu
	mg/kg	%
2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide.....	0,0002	- 12
2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(1-phénoxy-2-propyl-amino)propyl]méthanesulfanilide.....	0,05	- 19
Epinéphrine.....	0,002	+ 30
Isoprotérénol.....	0,0002	- 32

Les chiens ont été anesthésiés avec le thiopental sodique-barbital sodique. En dehors des effets sur la pression sanguine, les valeurs mentionnées dans les divers tableaux sont interpolées à partir des courbes de réponse à la dose à 24 concentrations et pour 2-5 essais chacune. Pour les détails des modes opératoires du test et des références originales qui les concernent, voir P.M. Lish, K.W. Dungan et E.L. Peters, *J. Pharm. & Exp. Therap.* 129, 191

(1960); et K.W. Dungan et P.M. Lish, *J. Allergy*, 32, 139 (1961).

TABLEAU IV

Activité des sulfamidophénéthanolamines sur la vésicule séminale du rat

Composés	Stimulation EC ₅₀ μ g/cm ³	Blocage IC ₅₀ μ g/cm ³
2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide.....	63,0	-
2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(1-phénoxy-2-propylamino)-propyl]méthanesulfanilide.....	-	0,1
Epinéphrine.....	0,28	-

NOTE :
EC = Concentration efficace.
IC = Concentration inhibitrice.

La concentration nécessaire pour produire des spasmes d'intensité s'élevant à 50 % par rapport aux doses supramaximales de 1-épinéphrine. Le blocage des récepteurs alpha est mesuré par la concentration nécessaire pour diminuer de 50 % les spasmes provoqués par la 1-épinéphrine (1,0 μ g/cm³).

TABLEAU V

Action des sulfamidophénéthanolamines sur les récepteurs bêta

Composé	Stimulation		Blocage
	Utérus de rate IC ₅₀ μ g/cm ³	Trachée du cobaye IC ₅₀ μ g/cm ³	Trachée du cobaye IC ₅₀ μ g/cm ³
2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropyl-aminoéthyl)-méthanesulfanilide.....	0,00006	0,004	-
2-hydroxy-5(1-hydroxy-2-(1-phénoxy-2-propyl-amino)propyl)méthanesulfanilide.....	0,0014	0,009	-
Phényléphrine.....	0,5	1,9	-
Epinéphrine.....	0,004	0,03	-
Isoproténéról.....	0,00008	0,004	-
Isoxsuprine.....	0,007	0,3	-
Dichloroisoproténéról (DCI).....	1,0	Partiellement actif.	0,35

La stimulation des récepteurs bêta est déterminée par la concentration nécessaire pour diminuer les contractions spontanées de l'utérus de rate de 50 % et la concentration nécessaire pour diminuer le tonus de la spirale trachéale du cobaye de 75 % par rapport aux effets correspondants provoqués par les doses supramaximales de papavérine. Le blocage de l'action sur le récepteur bêta est mesuré par la con-

centration nécessaire pour inhiber de 50 % l'action de relaxation due à 0,01 μ g/cm³ d'isoprotérénol dans le cas d'un spasme de la spirale trachéale provoquée par 4 μ g/cm³ d'histamine.

Les composés mentionnés dans le tableau II contiennent tous deux un groupe hydroxyle phénolique et le reste méthanesulfamide. Dans les deux composés, un système catéchol mixte est présent, dans

lequel le groupe hydroxyle est en para par rapport à la chaîne latérale éthanolamine et le groupe méthanesulfamide est en méta. La 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide, dans laquelle la chaîne latérale est constituée par le groupe N-isopropyle, est une substance dépressive et un stimulant de récepteur bêta ayant une activité élevée. La 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(1-phénoxy-2-propylamino)propyl]méthanesulfanilide porte le substituant phénoxyisopropyle plus important sur l'azote de la chaîne latérale et elle constitue une substance dépressive ayant une longue durée d'action et un stimulant actif des récepteurs bêta.

En outre, la 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(1-phénoxy-2-propylamino)propyl]méthanesulfanilide possède un degré notable d'action de blocage des récepteurs alpha, s'élevant à environ 10 % de celle de la phénotolamine.

La thérapeutique des aérosols pour les crises aiguës de bronchospasmes a été rendue possible et pratique par le développement de dispositifs de nébulisation efficaces et peu coûteux. Les médicaments les plus largement utilisés dans ce dispositif sont l'épinéphrine et l'isoprotérénol, ce dernier étant le plus populaire dans les États-Unis d'Amérique. L'effet bronchodilatateur obtenu par administration par voie intra-pulmonaire est dû au composant récepteur bêta adrénergique de l'action de ces médicaments (1). L'épinéphrine introduit également une puissante composante de stimulation des récepteurs alpha de l'action responsable d'une bronchovasoconstriction désirable. Les agents bronchodilatateurs stimulants des récepteurs bêta d'une manière relativement pure, tels que l'isoprotérénol ont seulement une action vasodilatatrice. Récemment, on a ajouté des vasoconstricteurs moins puissants que l'épinéphrine (en particulier la phényléphrine) aux formulations d'aérosols renfermant l'isoprotérénol ou l'éthylnorépinéphrine, dans un effort pour obtenir une bronchovasoconstriction utile sans effet secondaire cardiovasculaire ou sur le système nerveux central consécutif à l'utilisation de l'épinéphrine.

La 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide, dont on a effectué la synthèse dans le Mead Johnson Research Center, est un agent sympathomimétique puissant possédant un équilibre entre les actions « alpha » et « bêta » théoriquement optimales pour un bronchodilatateur en aérosol, idéal.

Un avantage supplémentaire peut être encore plus important et il consiste en ce que le médicament présente une stabilité biologique apparente plus grande, et par suite qu'il est doué d'une action prolongée par rapport à l'isoprotérénol ou l'épinéphrine. On indique dans le cadre des essais de l'activité biologique, dans les tableaux VI et VII, d'autres résultats obtenus dans l'étude pharmacologique de

la 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide. Les tests avec lesquels les résultats figurant dans les tableaux VI et VII sont obtenus, sont décrits ci-dessous.

Effet bronchodilatateur (chez le cobaye). — On provoque des attaques du type de l'asthme chez des cobayes en soumettant les animaux, dans une enceinte de pulvérisation fermée, à des nébulisats contenant 1,0 % de diphosphate d'histamine. Les vaporiseurs De Vilbiss fournissent la solution d'histamine en dimensions de particules comprises dans l'intervalle de 0,3 à 2,0 microns. On retire les cobayes de l'enceinte immédiatement après l'apparition des symptômes de dyspnées ou de toux, et on les expose de nouveau 2 à 4 heures plus tard, après le traitement, à l'aide de l'agent soumis au test. Des expériences répétées ont montré que la première exposition au nébulisat d'histamine n'influence pas d'une manière notable chez les animaux non protégés la durée de l'établissement de la dyspnée pendant la seconde exposition. Ainsi, chaque animal sert lui-même comme propre témoin. Au moins 7 animaux sont utilisés pour chaque niveau de dosage de l'agent soumis au test. La durée depuis le commencement de l'exposition jusqu'à l'établissement des symptômes est désignée sous l'expression « intervalle pré-dyspnéique ». Les modes opératoires utiles liés à l'administration par voie intrapulmonaire des médicaments sont décrits dans les résultats.

Action bronchodilatatrice chez les cobayes. — On compare dans le tableau VI l'action bronchodilatatrice de la 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide et de l'isoprotérénol, consécutive à l'administration par voie sous-cutanée ou orale chez les cobayes. Après un intervalle d'absorption de 20 minutes, et une administration par voie sous-cutanée, la 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide est légèrement plus efficace dans son action bronchodilatatrice que l'isoprotérénol. Une supériorité de la 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide, montrant une durée accrue de l'action, est plus évidente lorsqu'on ne traite pas les cobayes avec le nébulisat d'histamine jusqu'à 40 minutes suivant l'administration par voie sous-cutanée. L'efficacité par voie orale de la 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide est supérieure à celle de l'isoprotérénol et une dose efficace par voie sous-cutanée de 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide doit être dépassée de 100 à 400 fois avant d'observer une action bronchodilatatrice prépondérante.

On évalue l'efficacité par voie intrapulmonaire de la 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide au moyen de deux variations à partir d'une méthode de base. Dans tous les tests on administre les bronchodilatateurs sympatho-

lamino-
quels les
VII sont

simétriques pendant une durée précise d'une minute, sous forme d'un nébulisat engendré à partir de solutions ayant des concentrations diverses du médicament.

Dans un type de test, on fait varier les concentrations des solutions employées de telle sorte que l'effet protecteur obtenu varie depuis le voisinage du minimum au voisinage du maximum. Ainsi, la EC₁₀₀ ou concentration de la solution nécessaire pour produire une augmentation de 100 secondes dans l'intervalle pré-dyspnéique, est interpolée à partir des courbes de log-réponse à la concentration. Le

tableau VII montre que l'isoprotérénol et la 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide sont à peu près également actifs et à peu près 2-3 fois aussi actifs que la 1-épinéphrine à condition que les cobayes soient soumis au nébulisat d'histamine 5 minutes après leur exposition au bronchodilatateur sous forme de nébulisats. Dans le même test, mais en employant un intervalle de 20 minutes, l'effet de la 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)-méthanesulfanilide est nettement moins grand que celui de l'isoprotérénol ou de la 1-épinéphrine.

TABLEAU VI

Effet de divers bronchodilatateurs sur la durée d'établissement de la dyspnée provoquée par l'histamine en nébulisat chez le cobaye

Bronchodilatateur			Intervalles pré-dyspnéiques			
Médicament	Dose administrée en mg/kg et voie d'administration	Intervalle d'absorption	Moyenne (1) chez les témoins	Moyenne (1) chez les animaux soumis au test	Nombre d'animaux	Accroissement (secondes \pm erreur moyenne)
	s.c.		secondes	secondes		
2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylamino-éthyl)-méthanesulfanilide.	0,02	20	74,3	117,5	8	43,1 \pm 13,7 (a)
	0,04	20	83,1	237,5	8	153,7 \pm 15,1 (b)
	0,04	40	77,5	182,5	8	103,7 \pm 12,1 (c)
	p.o.					
	2,0	30			8	18,7 \pm 6,6 (2)
	4,0	30			8	49,4 \pm 10,3
	8,0	30			8	78,1 \pm 17,9
	8,0	60			8	48,1 \pm 8,9
	16,0	60			16	143,0 \pm 21,9 (d)
Isoprotérénol	s.c.					
	0,04	20	56,2	168,1	8	111,9 \pm 15,5 (e)
	0,08	20	73,1	264,7	8	190,6 \pm 10,7 (f)
	0,04	30	—	—	30	75,8 \pm 9,7
	0,04	40	—	—	8	21,2 \pm 8,2 (2)
	p.o.					
	8,0	30	—	—	8	37,5 \pm 10,6
	16,0	30	—	—	7	64,3 \pm 19,9
	16,0	60	—	—	7	33,6 \pm 17,0 (2)

(1) Observations en duplication (chaque animal sert lui-même comme son propre témoin).
(2) Pas d'accroissement notable de la durée d'établissement de l'intervalle pré-dyspnéique.

(a) Convulsions cloniques — réflexe pilomoteur modérés.
(b) — — — réflexe pilomoteur intenses

(c) — — — — —
(d) Hérisssement des poils chez 11 animaux sur 16; respiration rapide.

(e) Convulsions cloniques très modérées chez 5 animaux sur 8;
(f) Convulsions cloniques très modérées pendant environ 5 minutes.

s.c. Voie sous-cutanée.
p.o. Voie orale.

TABLEAU VII

Activités comparées d'agents soumis au test sous forme de nébulisats en relation avec leur aptitude à produire un antagonisme vis-à-vis de la dyspnée provoquée par un nébulisat d'histamine chez le cobaye intact.

Administration d'un nébulisat d'agent soumis au test	EC ₁₀₀ (1)	Taux d'activité		
	Intervalle de 5,0 (2)	Intervalle de 20,0 (2)	Intervalle de 5,0 (2)	Intervalle de 20,0 (2)
	minutes	minutes	minutes	minutes
Isoproténéról.....	0,21	24,0	1,0	1,0
2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylamino-éthyl)-méthanesulfanilide.....	0,29	4,8	0,73	4,4
1-épinéphrine.....	0,66	> 100,0	0,32	< 0,25

(1) Concentration à laquelle l'agent nébulisé provoque alors un accroissement de 100 secondes par rapport au témoin dans l'intervalle pré-dyspnéique consécutif à l'exposition des cobayes à un nébulisat à 1 % de diphosphate d'histamine. Valeur interpolée à partir de la courbe de log-réponse à la concentration.

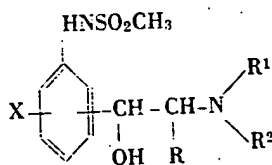
(2) Temps écoulé entre l'administration d'un agent soumis au test et l'exposition consécutive de cobayes à l'histamine.

RÉSUMÉ

La présente invention a pour objet :

I. A titre de nouveaux médicaments, notamment utiles comme agents vasopresseurs, vasodépresseurs, analgésiques, bronchodilatateurs, de stimulation et de blocage des récepteurs alpha et bêta adrénergiques et comme dépresseurs des muscles lisses :

1° Un dérivé de méthanesulfanilide ayant la formule suivante :



dans laquelle X représente un groupe hydroxy, amino, alkoxy inférieur, un atome d'halogène ou un radical méthyle, R représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et R¹ et R² représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, aryle alkyle substitué sur le noyau, aryloxy alkyle ou aryloxy alkyle substitué sur le noyau, lesdits substituants sur le noyau étant des groupes hydroxy, méthoxy ou méthylènedioxy, et dans laquelle lesdits groupes alkyle inférieur comportent au maximum 4 atomes de carbone et lesdits radicaux arylalkyle, arylalkyle substitué sur le noyau, aryloxy alkyle et aryloxyalkyle substitué sur le noyau ont au maximum 10 atomes de carbone, et leurs sels d'addition d'acides et leurs sels de métaux pharmaceutiquement acceptables.

2° Le chlorhydrate de 2-hydroxy-5-(1-hydroxy-2-isopropylaminoéthyl)méthanesulfanilide.

3° Le chlorhydrate de 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(4-méthoxyphénéthylamino)propyl]méthanesulfanilide.

4° Le chlorhydrate de 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(1-phénoxy-2-propylamino)propyl]méthanesulfanilide.

II. Les compositions pharmaceutiques renfermant l'un des composés actifs selon I, et notamment les compositions comprenant en outre un excipient liquide renfermant entre 0,05 et 5 % en poids de constituants actifs.

III. Les formes pharmaceutiques renfermant un composé actif selon I, notamment les doses unitaires adaptées à l'administration dans l'organisme par les voies habituelles à une dose comprise entre 15 µg et 20 mg par kg de poids du corps et les doses unitaires appropriées à l'administration par voie orale, comprenant un support pharmaceutique et entre 0,1 et 10 mg de composé actif.

Société dite :

MEAD JOHNSON & COMPANY

Par procuration :

BEAU DE LOMÉNIE, André ARMENCAUD & G. HOUSSARD

AVIS DOCUMENTAIRE SUR LA NOUVEAUTÉ

Documents susceptibles de porter atteinte à la nouveauté du médicament :

— *Gaceta de la Propiedad Industrial*, n° 64, (6^e année), du 16 janvier 1964, annonce : la délivrance le 29 octobre 1963, du brevet colombien n° 12.924 [Mead Johnson & C^{ie}] (correspondant au brevet d'importation belge n° 647.349).

Le présent avis a été établi après les observations présentées par le titulaire du brevet.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.